

201238011A

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と  
予防法開発への応用

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

平成 25 年 3 月

研究代表者 岩本幸英

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と  
予防法開発への応用

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

平成 25 年 3 月

研究代表者 岩本幸英

# 目 次

1. 研究者名簿	1
2. 総括研究報告 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 研究代表者 岩本幸英	3
3. 研究成果の刊行に関する一覧	9
4. 分担研究報告	
1) 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用 池川志郎 (理化学研究所ゲノム医科学研究センター 骨関節疾患研究チーム)	23
2) ゲノム解析用の臨床情報調査票による特発性大腿骨頭壊死症患者の疫学調査 および DNA 抽出用血液検体収集状況の報告 坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、山口亮介、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)	25
3) 大腿骨頭壊死症と鑑別を要する疾患 —骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害— 坂本悠磨、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、池村 聡、岩崎賢優、山口亮介、 趙嘎日達、鳥山和之、岩本幸英(九州大学大学院医学研究院整形外科)	32
4) 福岡県における特発性大腿骨頭壊死症患者に対する臨床調査個人票を用いた 疫学調査 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)	36
5) 未成熟家兎は成熟家兎に比べステロイド性骨壊死発生率が低い 山口亮介、山本卓明、本村悟朗、池村聡、岩崎賢優、趙嘎日達、岩本幸英 (九州大学大学院医学研究院整形外科)	40
6) SLE 新患患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防に関する 臨床試験およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同研究 山本卓明、岩本幸英 (九州大学医学研究院整形外科)	45
7) 抗凝固剤とスタチンの併用によるステロイド性大腿骨頭壊死症の予防投与 における継続率の検討 多田芳史、小荒田秀一、末松梨絵 (佐賀大学医学部膠原病・リウマチ内科) 長澤浩平 (早良病院膠原病リウマチセンター)	47
5. 巻末資料	51

# 研究者名簿

厚生労働科学研究費補助金  
難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業  
(難病関係研究分野)

特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

平成 24 年度研究者名簿

区 分	氏 名	所 属
研究代表者	岩本 幸英	九州大学大学院医学研究院 整形外科
研究分担者	池川 志郎	独立行政法人理化学研究所・ゲノム医科学研究センター・ 骨関節疾患研究チーム
	多田 芳史	佐賀大学医学部内科学講座膠原病・リウマチ内科
	山本 卓明	九州大学大学院医学研究院 整形外科

# 総括研究報告

# 特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子解析と予防法開発への応用

( H23 - 実用化(難病) - 一般 - 011 )

主任研究者 岩本幸英  
九州大学大学院医学研究院  
整形外科学 教授

特発性大腿骨頭壊死症は、日本全国で毎年 2,000～3,000 人の新規患者が発生する難病である。本症は、青・壮年期に好発し、股関節機能障害による歩行障害を来す。治療は複数回の手術が必要となる場合もあり、医療経済学的に大きな問題となっている。加えて、青・壮年期に好発することから、労働能力の低下をきたし労働経済学的にも大きな問題となっている。しかし、その原因は未だ不明で、有効な予防法、決定的な治療法がない。このような背景に基づき、本研究の目的は、次世代シーケンス解析により、本症の原因遺伝子を解析し、また臨床における予防法を確立することである。

本研究の特色は、本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うことで、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（以下、難病班と略）との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で 38 年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。加えて、難病班にて世界に先駆けて開発されたステロイド性骨壊死実験動物モデルを利用し、本研究班で得られたデータを有機的に統合し、臨床における予防法を確立する。

本年度は、昨年度に引き続き特発性大腿骨頭壊死症患者およびその関連疾患症例の収集を全国レベルで行い、それらの DNA サンプルの集積、韓国との国際共同研究の推進、疫学情報の集積とその解析、実験動物モデルを用いた予防法開発に向けた基礎的研究に重点を置き研究を行った。

## 1. 研究の目的

特発性大腿骨頭壊死症に対し、その原因遺伝子の解明と、それに基づく安全で信頼性の高い骨壊死発生の予防法を開発し、骨壊死の発生の憂いのない社会を導くことである。

## 2. 研究の必要性

本疾患は、好発年齢が青・壮年期であり、股関節破壊による歩行障害をきたし、その結果労働能力の低下をきたすなど労働経済学的に大きな損失を生じている。さらに、治療は長期間に及ぶことが多く、医療経済学的にも問題が大きい。加えて、本疾患の約半数がステロイド剤投与に関連した医原性の側面を持っており、国民の医療に対する安心と信頼に関わる問題である。臓器移植や幹細胞移植を含

めた移植医療の発展に伴い、今後のさらにステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。

しかし、現在、特に遺伝的要因（原因遺伝子）については全く研究がない。多くの有効な外科的治療も開発されているが、外科的侵襲の回避という観点からも、ADL 障害のない健康な生活を営むためには、本症の原因解明は急務で、原因遺伝子の同定及びそれに基づく発症のリスクの予測は、予防医学の観点からも必須である。

## 3. 研究の特色・独創性

本事業の拠点研究班、他の一般研究班、及び既存の難病研究班との密接な連携下に、効率的、戦略的に大規模シーケンス解析、臨床応用研究を行うこと

で、解析情報の集約化、実験ノウハウの効率的な蓄積が可能となる点である。また、難病班との連携も積極的に行う。難病班には国内の大腿骨頭壊死症に対する治療を行っている主な施設がすべて参加している。この All Japan の体制下に収集した質の高い症例を包括的に解析する。そして、その結果を難病班で 38 年間にわたり蓄積された豊富な臨床データと合わせて解析する。質の高い症例と臨床データに基づき、多施設共同でゲノム解析を行う点が最大の特徴である。以下にその特色を述べる。

#### ・特発性大腿骨頭壊死症調査研究班との連携

上記研究班は 38 年間継続しており、膨大な臨床データの蓄積、正確な疾患知見の集積など、ゲノム疫学研究への大きなインフラがある。これと密に連携し研究を行うことができるので、患者集積、臨床データの解析等に全く問題がない。最大の特徴は、全国規模の学際的アプローチを行う点である。具体的には、基礎医学（疫学、分子生物学担当）および臨床医学（内科、整形外科）の専門家が協力して研究を行う。さらに、この難病研究班で行われた動物モデルを用いた研究成果もフィードバックする。

#### ・世界初の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析

ゲノムシーケンスのみならず、本症の大規模なゲノム解析の研究は過去にない。我が国の他のグループや外国のように、単に診断名だけで患者を集めて、ゲノムをシーケンスして遺伝子を捜すのではなく、本症に精通する特発性大腿骨頭壊死症調査研究班（班長は本研究申請者の岩本幸英）で蓄積されてきた質の高い臨床データとの照合を行うことで、高い精度で原因遺伝子を突き止めることが可能となる。

#### ・拠点研究班との密な連携と、それによるゲノム研究の十分な実績と実力

共同研究者の池川は、骨関節の遺伝性難治疾患、11 疾患で原因遺伝子を同定するなど、難病の原因解明に数多くの実績がある。また、池川の属する理化学研究所（以下、理研）ゲノム医科学研究センターは、ゲノムプロジェクト、国際 Hapmap プロジェクトで明らかかなようにゲノムデータ解析で世界をリードしている。シーケンス拠点研究班として、全エクソンシーケンスで日本で一番の原因遺伝子同定の実績のある松本直通の拠点と連携して研究を推進する。松本班は本研究班を含む 4 つ一般班の拠点となっている。

## 4. 研究計画

### 1) 全体研究計画

研究は以下の主項目からなる。

- 1) 特発性大腿骨頭壊死症と鑑別困難な骨系統疾患の exome sequence
- 2) 狭義の特発性（非ステロイド性、非アルコール性）大腿骨頭壊死症の全ゲノムシーケンス解析
- 3) ステロイド性大腿骨頭壊死症の感受性遺伝子の同定のための re-sequence。相関解析で決定した領域の exome sequence
- 4) 狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性の全てを含めた大腿骨頭壊死症のゲノム解析
- 5) 真の骨壊死患者の絞りこみのための、正確な診断基準の確立
- 6) 遺伝子情報と疫学情報の統合によるリスク予測モデルの開発と応用
- 7) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

上記の 7 つの研究項目について、3 名の分担研究者とそれぞれの研究協力者、および全国の 15 施設からなる協力施設において研究を行った。

### 2) 個別の研究計画

#### 1) 症例集積とゲノム解析（池川、山本、多田、岩本）： 1-3 年目

特発性大腿骨頭壊死症（狭義の特発性、ステロイド性、アルコール性）患者約 1000 名を収集する。さらに骨壊死と類似の臨床像を呈する骨系統疾患患者 10-20 名、ステロイド投与歴があるが大腿骨頭壊死症を発生していない患者群を 100 名程度も収集する。

収集と同時に匿名化された血液サンプルから DNA を抽出し、拠点班と連携して、ゲノムシーケンスを解析する。さらに、理研ゲノム医科学研究センターにおいて、患者群のゲノム情報と対照群のゲノム情報を統計的に比較検討すると共に、疫学的情報、生化学的情報との相関も検討する。具体的な解析項目は、以下を予定している。

- a) 大腿骨頭壊死症と類似の臨床像を呈する骨系統疾患の エキソンチャプチャー法による exome sequence（全エキソンのシーケンス解析）
- b) 狭義の特発性大腿骨頭壊死症の全ゲノムのシーケンス解析
- c) ステロイド性大腿骨頭壊死症の相関解析で決定した領域の感受性遺伝子同定のための exome sequence による re-sequence

## 2) 生活環境・投与薬剤等の疫学的調査(山本):1-3 年目

対象の特発性大腿骨頭壊死症患者に対し、「特発性大腿骨頭壊死症 臨床情報調査票」を用いて生活環境・投与薬剤等に関する疫学的調査を行い、臨床疫学データベースを構築する。

## 3) ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発(山本):1-3 年目

難病研究班との連携により開発された、ステロイド性骨壊死動物モデルを用い、主に肝臓におけるステロイド代謝酵素に着目し、その発現様式、遺伝子多型を解析し、病態解明を行う。あわせて、予防法開発に向け、各種薬剤を用いた骨壊死発生予防効果を検討する。

## 5. 本年度の成果と総括

本年度の研究成果を項目毎に総括する。なお、詳細な研究成果は各分担研究者による報告を参照されたい。

### 1・症例集積とゲノム解析

(1) 理化学研究所の池川は、特発性大腿骨頭壊死症の病因遺伝子(疾患遺伝子、疾患感受性遺伝子)の同定、及び分子病態の解明のためにゲノム医科学的解析を行なった。

大規模シーケンス解析の拠点班(松本班)との連携の下にゲノム DNA の抽出、チャート化した患者の臨床情報をデータベース化等の研究インフラの整備を行なった。候補遺伝子アプローチにより、特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中には、COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを発見した。さらに、Exome 解析により、特発性大腿骨頭壊死症の疾患遺伝子の同定を、相関解析により疾患感受性遺伝子の同定を行うべく、その研究インフラを整備した。

(2) 九州大学の坂本、山本、岩本らは、九州大学および多数の共同研究施設において現在進行中の症例収集とその疫学解析を行った。

平成 23 年 2 月から平成 25 年 1 月の 2 年間に、九州大学および各共同研究施設(久留米大学医療センター、北海道大学)において、血液検体採取および DNA 抽出された ION 患者は 432 例である。これらとは別に、ION 患者 DNA 67 例(京都府立医科大学)が理化学研究所に保存されており、合計 499 例の ION 患者 DNA が保存されている。

そのうち、詳細な疫学情報が得られた、405 例におい

て、臨床情報調査票を用いて ION 患者の疫学調査を行った。

男性 249 例(61.5%)、女性 156 例(38.5%)で、調査時平均年齢は 52.6 歳、発症時平均年齢は 41.6 歳であった。なお、本研究での発症時とは、疼痛出現時としており、女性 2 例が未発症であった。さらに、調査時および発症時の年齢分布は、男性では 30 代に強い発症ピークがあり、女性では 20 代と 50 代に二峰性の発症ピークを認めた。これらのことより、ION が青・壮年期に影響を及ぼすことがわかる。

(3)九州大学の坂本、山本、岩本らは、骨壊死類似疾患である骨端異形成症に伴う大腿骨頭骨化障害について、手術を行った 4 症例の長期成績を検討し、さらに各症例の遺伝子検査結果に関して報告した。

### 2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

(1)九州大学の山口、山本、岩本らは、臨床調査個人票に基づき、特発性大腿骨頭壊死症の疫学特性を明らかにした。

平成 21 年 7 月から平成 24 年 6 月までの 3 年間に、福岡県にて新規認定された特発性大腿骨頭壊死症患者 339 人について、臨床調査個人票を用いて記述疫学調査を行った。男女比は約 6:4 であった。発症時平均年齢は 52 歳で、男性は 40 代、女性は 60 代にピークを認めた。誘因は、「ステロイド全身投与歴あり」31%、「アルコール愛飲歴あり」37%、「両方あり」6%、「両方なし」25%であった。ステロイド投与対象疾患はネフローゼ症候群と皮膚疾患が最も多く、次いで SLE であった。パルス治療以外の最大ステロイド投与量は平均 41mg/日であり、平均 4.6 年使用されていた。平均飲酒量は 2.7 合/日であり、平均飲酒年数は 24.5 年であった。

### 3・ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

(1)九州大学の山口、山本、岩本らは、家兔ステロイド性骨壊死モデルを用いて成熟、未成熟家兔においてステロイド性骨壊死発生率および関連する要因を比較検討した。

日本白色家兔の成熟雄 20 羽、未成熟雄 20 羽に対してメチルプレドニゾロン 20mg/kg を一回右殿筋内に筋注し、2 週後に評価した。骨壊死発生率は成熟家兔が 75%(15/20 羽)であったのに対し、未成熟家兔は 5%(1/20 羽)であった。関連する要因として、未成熟家兔ではステロイド代謝酵素である CYP3A 活性が高く、ステロイド投

与後も生体内 NO 産生が低下していなかった。

(2) 九州大学の山本、岩本らは、SLE 患者を対象としたステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防およびステロイド感受性遺伝子に関する多施設共同臨床研究を開始した。

具体的には、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験として、抗血小板薬(プラビックス)、スタチン(リバロ)、抗酸化剤(ユベラ)の3剤併用投与による臨床試験を先進医療にて行う予定である。

さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始した。

(3) 佐賀大学の多田らは、SLE に対する特発性大腿骨頭壊死症 (ION) の発生・発症予防研究として、抗凝固薬であるワルファリンと抗高脂血症薬、スタチンの併用による前向き臨床研究を行なった。

今回、この予防投与の継続率と実施に関する問題点について検討した。佐賀大では予防投薬を開始した 31 例中 8 例で投与期間である 3 か月以前に投与を中止しており、その理由としては肝障害と血球減少が主なものであった。しかしレトロスペクティブにみて両剤がこれらの原因と強く疑われた例はなかった。またワルファリンの開始時期に関する問題で、主に腎生検のためにワルファリン投与がステロイド治療開始よりも1週間以上遅れて始まっていた症例が認められた。今後の抗凝固剤を含む予防投与の実施にあたってはこれらの問題点に注意を要すると考えられた。

## 6. 評価

### 1) 達成度について

全体研究計画に沿って、進捗状況および達成度を記載する。

#### 1・症例収集とゲノム解析

既に、池川が特発性大腿骨頭壊死症と診断されている症例の中に、新規の COL2A1 遺伝子変異による単一遺伝子病として起こるものが存在することを 4 例において発見するなど、有益なデータが蓄積されている。さらに症例数も 500 例近くなり、加えて韓国との共同研究も開始されており、当初の予定を達成していると考えられる。

#### 2・生活環境・投与薬剤等の疫学的調査

既に、特発性大腿骨頭壊死症の発生率を世界で初

めて明らかにし、診断基準の確立、鑑別疾患の整理を行っており、予定した研究成果が得られている。

### 3・ステロイド性骨壊死動物モデルを用いた病態解析と予防法開発

動物モデルの解析により、臨床試験のプロトコル案が作成された。

具体的には、SLE 患者におけるステロイド性大腿骨頭壊死症の発生予防法開発に向けた臨床試験として、抗血小板薬(プラビックス)、スタチン(リバロ)、抗酸化剤(ユベラ)の3剤併用投与による臨床試験が行われることとなり、さらにステロイド投与による骨壊死の発生の有無に基づいたステロイド感受性に関するゲノム調査を開始するなど、順調に研究が行われている

### 2) 研究結果の学術的・国際的・社会的意義について

特発性大腿骨頭壊死症は厚生労働省の難治性特定疾患に指定されており、国家的に重要な疾患と認識されている。本研究は、ゲノム解析に基づき、骨壊死発生の憂いのない社会を導くものである。予防医学が重要とされる今、その成果が医学的・社会的に、そして世界的に期待されている。かつて人類が、薬剤により結核を克服したのと同様、60 年余にわたり苦しんできた骨壊死の撲滅は、外科的治療の回避にもつながり、今般の厳しい医療経済に対しても、多大な貢献が期待できる。

その予防法開発のカギとなる原因遺伝子の解明は、いまだ世界的にもなされておらず、各国が凌ぎを削っているのが現状である。本研究班が、松本班を中心とする一大ゲノムシーケンス拠点、並びに特発性大腿骨頭壊死症調査研究班と共同し、これまでに蓄積された質の高いデータを基に原因遺伝子を解明することは、厚生労働省による難病研究の横断的連携の成果として価値が高いものであるとともに、知財確保にもつながり日本国民の医療経済の観点からも意義がある。さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界初の試みとして注目に値する。

本疾患はステロイド剤投与に関連して発生する医原性の側面を持つ。今後もステロイド剤使用の増加が見込まれ、それに伴い本疾患が増加することが予想される。本研究により、ステロイド性骨壊死の憂いなくステロイド治療を受けれる時代を導くことは、患者サイドのみならず、医療経済的、労働経済的にも大きな意義がある。さらに、本研究は、疫学特性

の経年変化を把握することも目的としており、行政的な取り組みの効果を客観的に評価できる。

また本症の最新の診断基準を確立したことにより、全国共通で確実な診断が可能となり、真の大腿骨頭壊死症患者を絞りこむことができることが可能となった。特にこれまでは、大腿骨頭軟骨下骨折の患者が骨壊死に4-10%含まれているとの報告もあり、そのような疾患を鑑別疾患に盛り込むことが出来たことは、医療費補助が行われており本症への適切な医療費助成という観点からも大きな意義がある。

### 3) 今後の展望について

症例数の集積と、それに基づいたゲノム解析および臨床における予防法開発について、引き続き研究を行うことで、新知見が得られる可能性が大きいと考えられる。

### 4) 研究内容の効率性について

本研究は、各専門領域に基づいた全国規模の多施設学際的研究を行っており、さらに韓国との国際共同研究も行う予定であり、世界に類をみない研究体制である。適材適所の観点からも研究班の効率は極めて良好である。

# 研究成果の刊行に関する一覧

## 研究成果の刊行に関する一覧

### 研究代表者：岩本幸英

- Zhao G, Yamamoto T, Iwasaki K, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y:  
The radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years.  
J Orthop Science (in press) 2013
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y:  
Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.  
Bone, 10;53(2):329-335, 2013
- Sakamoto Y, Yamamoto T, Motomura G, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwasaki K, Zhao G, Karasuyama K, Iwamoto Y:Osteonecrosis of the femoral head extending into the femoral neck.  
Skeletal Radiol 42 : 433-436, 2013
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.  
Br J Radiol (BJR) 85: 214-218, 2012
- Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:  
Effects of an anti-platelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.  
Rheumatology 51: 789-793, 2012
- Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Mid-term results of transtrochanteric anterior rotational osteotomy combined with shelf acetabuloplasty for osteonecrosis with acetabular dysplasia: a preliminary report.  
J Orthop Science 17(3): 239-243, 2012
- Zhao G, Yamamoto T, Ikemura S, , Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:Clinico-radiological factors affecting the joint space narrowing after transtrochanteric anterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head.  
J Orthop Science 17(4): 390-396, 2012
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y:  
The radiological measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head.  
Am J Roentgenol (AJR) 2012 (in press)
- Sato T, Nakashima Y, Akiyama M, Yamamoto T, Mawatari T, Itokawa T, Motomura G, Ohishi M, Hirata M, Iwamoto Y:  
Were resistant performance of highly crosslinked and annealed ultra-high molecular weight polyethylene against ceramic femoral heads in total hip arthroplasty.  
J Orthop Res (in press), 2012
- Akiyama M, Nakashima Y, Fujii M, Sato T, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Matsuda S, Iwamoto Y:  
Femoral anteversion is correlated with acetabular version and coverage in Asian women with

- anterior and global deficient subgroups of hip dysplasia. A CT study  
Skeletal Radiol 41(11): 1411-1418, 2012
- Kawahara S, Nakashima Y, Oketani H, Wada A, Fujii M, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Satoh T, Akiyama M, Fujii T, Takamura K, Iwamoto Y:  
High prevalence of acetabular retroversion in both affected and unaffected hips after Legg-Calve-Perthes disease.  
J Orthop Science 17(3): 226-232, 2012
  - Nakashima Y, Mashima M, Imai H, Mitusgi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Ohishi M, Doi T, Kanazawa M, Iwamoto Y:  
Clinical and radiographic evaluation of total hip arthroplasties using porous tantalum modular acetabular components: 5 year follow-up of clinical trial.  
Mod Rheumatol. (in press), 2012
  - Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational osteotomy.  
Orthopaedic Review and Research 4: 5-8, 2012
  - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:  
Alcohol-induced osteonecrosis -Dose and duration effect  
Int J Exp Path 93: 78-80, 2012
  - Jingushi S, Ohfuji S, Sofue M, Hirota Y, Itoman M, Matsumoto T, Hamada Y, Shindo H, Takatori Y, Yamada H, Yasunaga Y, Ito H, Mori S, Owan I, Fujii G, Ohashi H, Iwamoto Y, Miyanishi K, Iga T, Takahira N, Sugimori T, Sugiyama H, Okano K, Karita T, Ando K, Hamaki T, Hirayama T, Iwata K, Nakasone S, Matsuura M, Mawatari T  
Osteoarthritis hip joints in Japan -Involvement of acetabular dysplasia-  
J Orthop Sci, 16(2):156-64, 2011
  - Motomura G, Yamamoto T, Yamaguchi R, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Morphological analysis of collapsed regions in osteonecrosis of the femoral head.  
J Bone Joint Surg 93B: 184-187, 2011
  - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:  
Incidence of non-traumatic osteonecrosis of the femoral head in the Japanese population  
Arthritis Rheum 63: 3169-3173, 2011
  - Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Iwasaki K, Yamaguchi R, Zhao G, Iwamoto Y:  
Lipid metabolism abnormalities in alcohol-treated rabbits: a morphometric and haematologic study comparing high and low alcohol doses  
Int J Ex Path 92: 290-295, 2011
  - Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
Subchondral insufficiency fracture of the femoral head in young adults.  
Clinical Imaging 35: 208-213, 2011
  - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwamoto Y:

- MRI-detected Double Low-Intensity Bands in Osteonecrosis of the Femoral Head  
 J Orthop Science 16: 471-475, 2011
- Nakashima Y, Kubota H, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
 Transtrochanteric rotational osteotomy for late-onset Legg-Calve-Perthes disease.  
 J Pediatr Orthop 31: S223-228, 2011
  - Fujii M, Nakashima Y, Noguchi Y, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Iwamoto Y:  
 Effect of intra-articular lesions on the outcome of periacetabular osteotomy in patients with  
 symptomatic hip dysplasia.  
 J Bone Joint Surg 93B: 1449-1456, 2011
  - Okada S, Saiwai H, Kumamaru H, Kubota K, Harada A, Yamaguchi M, Iwamoto Y, Ohkawa Y  
 Flow cytometric sorting of neuronal and glial nuclei from central nervous system tissue  
 J Cell Physiol, 226(2):552-8, 2011
  - Doi T, Harimaya K, Mitsuyasu H, Matsumoto Y, Masuda K, Kobayakawa K, Iwamoto Y  
 Right thoracic curvature in the normal spine  
 J Orthop Surg Res, 14:6(1):4, 2011
  - Takeuchi N, Mitsuyasu H, Nakanishi T, Nishimura S, Shimoto T, Higaki H, Hashizume M, Iwamoto Y  
 The Orientation of Orthopaedic Metallic Devices Relative to the Frequency-Encoding Gradient  
 Affects Susceptibility Artifacts: An Experiment Using Open MR Imaging  
 Fukuoka Acta Med. 102(5):185-194, 2011
  - Fujii M, Nakashima Y, Sato T, Akiyama M, Iwamoto Y  
 Pelvic Deformity Influences Acetabular Version and Convergence in Hip Dysplasia  
 Clin Orthop Relat Res, 469:1735-1742, 2011
  - Kumamaru H, Saiwai H, Ohkawa Y, Yamada H, Iwamoto Y, Okada S  
 Age-Related Differences in Cellular and Molecular Profiles of Inflammatory Responses After Spinal  
 Cord Injury  
 J Cell Physiol. in press (2012)
  - Motomura G, Yamamoto T, Inoue S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
 Subclinical infection associated with delayed union after transtrochanteric rotational  
 osteotomy.  
 Orthopaedic Review and Research 4: 5-8, 2012
  - Yamaguchi R, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Iwasaki K, Zhao G, Iwamoto Y:  
 Effects of an antiplatelet drug on the prevention of steroid-induced osteonecrosis in rabbits  
 Rheumatology 51(5):789-793, 2012
  - Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Nakashima Y, Mawatari T, Iwamoto Y:  
 Prognostic factors associated with a subchondral insufficiency fracture of the femoral head.  
 Br J Radiol (BJR) 85(1011):214-218, 2012
  - 山本卓明、岩本幸英  
 大腿骨頭壊死症 整形外科医が知っておくべき 非腫瘍性骨関節疾患の組織像

- 整形外科、63(6):574-576, 2012
- ・ 山本卓明、岩本幸英  
特発性大腿骨頭壊死症  
Ⅲ. 副作用各論-重大な副作用-骨・関節  
医薬品副作用学 (第2版) -薬剤の安全使用アップデート-  
日本臨床、70(6):749-754, 2012
- ・ 山本卓明、岩本幸英  
特発性大腿骨頭壊死症 [股関節]  
第4章関節の外傷と障害  
できる! 画像診断入門シリーズ  
骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版  
編集: 福田国彦  
羊土社、東京、84-85, 2012 (分担執筆)
- ・ 桑島海人、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、糸川高史、本村悟朗、大石正信、秋山美緒、岩本幸英  
寛骨臼移動術後に発生した恥骨疲労骨折の検討  
整形外科と災害外科、61:(1)17-20, 2012
- ・ 川原慎也、中島康晴、藤井政徳、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、松下昌史、高杉紳一郎、岩本幸英  
ペルテス病後の臼蓋後捻の検討  
整形外科と災害外科、61:(2)270-273, 2012
- ・ 本村悟朗、山本卓明、中島康晴、馬渡太郎、糸川高史、大石正信、岩本幸英  
特発性大腿骨頭壊死症に対する bipolar 型人工骨頭置換術の成績不良因子の検証  
Hip Joint, 38:17-19, 2012
- ・ 山本卓明、山口亮介、岩本幸英  
変形性関節症、整形外科医が知っておくべき非腫瘍性骨関節疾患の組織像  
整形外科、63 巻4号、358-359, 2012
- ・ 山本卓明、岩本幸英  
関節内脆弱性骨折の画像診断  
骨質評価法: 骨イメージング-2  
Osteoporosis Japan, 20(2):58-62, 2012
- ・ 山本卓明、岩本幸英  
急速破壊型股関節症 整形外科医が知っておくべき 非腫瘍性骨関節疾患の組織像  
整形外科、63(7):668-669, 2012
- ・ 岡崎賢、岩本幸英  
最新の軟骨画像評価技術  
MB Orthop, 25(6):7-13, 2012
- ・ 中島康晴、岩本幸英  
寛骨臼移動術の適応と限界②私の治療法  
Arthritis 運動器疾患と炎症、10(2):20-26, 2012

- 山本卓明、岩本幸英  
 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折 整形外科医が知っておくべき  
 非腫瘍性骨関節疾患の組織像  
 整形外科、63(12):1288-1289, 2012
- 岡崎賢、岩本幸英  
 T1 $\rho$  (rho)マッピングおよび T2 マッピング MRI による関節軟骨基質の評価  
 運動器疾患の画像診断、III. MRI 診断、1. 関節軟骨の評価  
 別冊整形外科, 62:70-73, 2012
- 岩崎賢優、山本卓明、本村悟朗、中島康晴、馬渡太郎、岩本幸英  
 MRI による大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折の予後予測の試み  
 運動器疾患の画像診断、III. MRI 診断、9. その他  
 別冊整形外科, 62:154-157, 2012
- 本村悟朗、山本卓明、岩本幸英  
 骨 SPECT/CT 融合画像を用いた大腿骨頭壊死症の病態評価  
 運動器疾患の画像診断、VI. その他の画像診断  
 別冊整形外科, 62:208-210, 2012
- 中島康晴、岩本幸英  
 変形性股関節症  
 ロコモティブシンドロームの原因疾患と治療、  
 特集/ロコモティブシンドローム診療の実際  
 臨床と研究, 89 卷 11 号, 41-45, 2012
- 山本卓明、岩本幸英  
 大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折  
 臨床雑誌「整形外科」63 卷 12 号, 1288-1289, 2012  
 Peripheral Nerve 23(2):131-134, 2012
- 馬渡太郎、岩本幸英  
 リセドロネート治療における治療開始時骨密度  
 Osteoporosis Japan, 20(1) : 226, 2012
- 中島康晴、佐藤太志、岩本幸英  
 骨溶解(osteolysis)の診断と対策 臨床的立場から  
 THA の合併症対策  
 関節外科, 31(2):180-187, 2012
- 山本卓明、岩本幸英  
 第 12 章 : 骨・関節系疾患の医療ニーズ  
 第 3 節 特発性大腿骨頭壊死症  
 希少疾患/難病の診断・治療と製品開発, 1212-1217, 2012
- 高杉紳一郎、河野一郎、上島隆秀、増本賢治、岩本幸英  
 太極拳による高齢者の運動機能向上

### Ⅲ. ロコモティブシンドローム対策トレーニング

ロコモティブシンドローム

メディカルレビュー社、大阪、263-269, 2012 (分担執筆)

- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折と一過性大腿骨頭萎縮症 [股関節]  
第4章関節の外傷と障害  
できる!画像診断入門シリーズ  
骨軟部画像診断のここが鑑別ポイント改訂版  
編集:福田国彦  
羊土社、東京、86-87, 2012 (分担執筆)
- 岩本幸英  
難治性疾患の今~臨床のピットフォール~  
第20回特発性大腿骨頭壊死症  
Medical Tribune, 44(45):56, 2011
- 岩本幸英  
特発性大腿骨頭壊死症-厚生労働省班研究の成果-  
日整会誌, 85:225-232, 2011
- 岩本幸英、久保俊一、松本忠美、渥美敬、菅野伸彦、田中栄、山本卓明、廣田良夫、長澤浩平:  
特発性大腿骨頭壊死症  
重篤副作用疾患対策マニュアル 第5集 pp175-193 日本医薬情報センター 2011
- 金沢正幸、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、本村悟朗、岩本幸英  
Tantalum porous 臼蓋コンポーネントを用いたTHA 中期成績  
整形と災害外科, 60(1):1-4, 2011
- 松浦達巳、中西義孝、日垣秀彦、白石善孝、梅野貴俊、下戸健、石川篤、三浦裕正、岩本幸英  
人工関節の表面テクスチャリングが高分子量ポリエチレンの摩耗に及ぼす影響  
臨床バイオメカニクス, 32:231-238, 2011
- 東藤貢、北村英輔、藤井政徳、佐藤太志、中島康晴、岩本幸英  
有限要素法による表面置換型人工関節置換股の応力解析  
臨床バイオメカニクス, 32:353-358, 2011
- 神宮司誠也、大藤さと子、祖父江牟婁、廣田良夫、糸満盛憲、松本忠美、浜田良機、進藤裕幸、高取吉雄、山田治基、安永裕司、伊藤浩、森諭史、大湾一郎、藤井玄二、大橋弘嗣、岩本幸英、宮西圭太、伊賀敏朗、高平尚伸、杉森端三、杉山肇、岡野邦彦、荻田達郎、安藤謙一、浜木隆成、平山光久、岩田憲、仲宗根聰、松浦正典、馬渡太郎  
本邦の変形性股関節症における臼蓋形成不全の関与  
日整会誌, 85(7):469, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死症、大腿骨頭軟骨下脆弱性骨折、急速破壊方股関節症、一過性大腿骨頭萎縮症の画像診断

Orthopaedics, 24(2):9-16, 2011

- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死と軟骨下脆弱性骨折  
整形・災害外科、54:541-548, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭壊死症  
整形外科看護、2011年春季増刊145-151, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
大腿骨頭前方回転骨切り術の適応と限界 特集：大腿骨頭壊死症-関節温存手術とその限界-  
Orthopaedics (Monthly Boook), 24(8):25-30, 2011
- 山本卓明、岩本幸英  
軟骨下脆弱性骨折 特集・骨折の画像診断2011  
臨床画像別刷Clinical Imagiology, 27(9):1054-1060, 2011
- 小早川和、本村悟朗、中島康晴、山本卓明、馬渡太郎、岩本幸英  
大腿骨頭の骨化症が示唆された2例  
整形外科, 62(5):450-454, 2011
- 福士純一、岩本幸英  
関節液 9. その他の分泌液・穿刺液、第2部各論  
臨床検査ガイド2011~2012、文光堂、東京、1000-1, 2011 (分担執筆)

#### 研究分担者：池川志郎

- Miyake N, Elcioglu NH, Iida A, Isguven P, Dai J, Murakami N, et al.  
PAPSS2 mutations cause autosomal recessive rachyolmia. J Med Genet. 2012;49:533-8

#### 研究分担者：多田芳史

- Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, Ohta A, et al. Phenotyping of P105-Negative B Cell Subsets in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 198206.
- Koarada S, Tada Y. RP105-Negative B Cells in Systemic Lupus Erythematosus. Clin Dev Immunol 2012; 2012: 259186.
- Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of cigarette smoking and systemic lupus erythematosus in a Japanese population. Scand J Rheumatol 2012; 41: 103-109.
- Kiyohara C, Washio M, Horiuchi T, Asami T, Ide S, Atsumi T, et al. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of systemic lupus erythematosus: a case-control study in a Japanese population. J Rheumatol 2012; 39: 1363-1370.
- Tada Y, Suematsu E, Ueda A, Nagano S, Sawabe T, Nishizaka H, et al. Clinical factors to predict a poor prognosis and refractory disease in patients with polymyositis and dermatomyositis

associated with interstitial lung disease. Clin Exp Rheumatol 2012; 30: 450.

- Tada Y, Kondo S, Aoki S, Koarada S, Inoue H, Suematsu R, et al. Interferon regulatory factor 5 is critical for the development of lupus in MRL/lpr mice. Arthritis Rheum 2011;63:738-748.
- Matsuura E, Ohta A, Suematsu R, Inoue H, Koarada S, Tada Y, et al. Functional disturbance of the stress-adaptation system in patients with scleroderma. Mod Rheumatol 2011;397-405.
- Koarada S, Tada Y, Suematsu R, Soejima S, Inoue H, Ohta A, et al. Phenotyping of P105-negative B cell subsets in patients with systemic lupus erythematosus. Clin Dev Immunol 2012;2012:198206.
- Koarada S, Tada Y. RP105-negative B cells in systemic lupus erythematosus. Clin Dev Immunol 2012;2012:259186.
- 小荒田秀一、田代知子、末松梨絵、井上久子、大田明英、多田芳史. 自己抗体産生RP105陰性B細胞上に発現するB-Cell maturation antigenは、全身性エリテマトーデスの治療標的となりうるか. 日臨免誌 2012; 35: 38-45.
- 近江雅代、鷲尾昌一、堀内孝彦、塚本 浩、赤司浩一、多田芳史、他. 全身性エリテマトーデス発症に関連する食事因子. 臨床と研究 2012; 89:74-78.
- 多田芳史. 免疫抑制薬の臨床応用実践論 RS3PE症候群. 炎症と免疫 2012; 20: 523-527.
- 多田芳史. 全身性エリテマトーデスとIRF5. 臨床免疫・アレルギー科 2013; 59: 104-109.
- 多田芳史. 多発性筋炎/皮膚筋炎の臨床像と予後. リウマチ科 2011;45:113-118.

#### 研究分担者：山本卓明

- Zhao G, Yamamoto T, Iwasaki K, Motomura G, Yamaguchi R, Ikemura S, Iwamoto Y:  
The radiological outcome analyses of transtrochanteric posterior rotational osteotomy for osteonecrosis of the femoral head at a mean follow-up of 11 years.  
J Orthop Science (in press) 2013
- Ikemura S, Yamamoto T, Motomura G, Yamaguchi R, Zhao G, Iwasaki K, Iwamoto Y:  
Preventive effects of the anti-vasospasm agent via the regulation of the Rho-kinase pathway on the development of steroid-induced osteonecrosis in rabbits.  
Bone 53(2):329-335, 2013
- Iwasaki K, Yamamoto T, Motomura G, Ikemura S, Yamaguchi R, Iwamoto Y:  
The radiological measurements associated with the prognosis and need for surgery in patients with subchondral insufficiency fractures of the femoral head.  
Am J Roentgenol (AJR) 2013 (in press)
- Nakashima Y, Mashima M, Imai H, Mitusgi N, Taki N, Mochida Y, Owan I, Arakaki K, Yamamoto T, Mawatari T, Motomura G, Ohishi M, Doi T, Kanazawa M, Iwamoto Y:  
Clinical and radiographic evaluation of total hip arthroplasties using porous tantalum modular acetabular components: 5 year follow-up of clinical trial.  
Mod Rheumatol. 23(1):112-118, 2013
- Sakamoto Y, Yamamoto T, Motomura G, Sakamoto A, Yamaguchi R, Iwasaki K, Zhao G, Karasuyama K, Iwamoto Y:Osteonecrosis of the femoral head extending into the femoral neck.